DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-1-94-106

УДК 616-006.04-085.014.482.4/6-092.9

Опыт применения портативного отечественного нейтронного генератора в схемах гамма-нейтронной терапии домашних животных со злокачественными новообразованиями

Корякин С.Н.¹, Кайдан Н.А.², Исаева Е.В.¹, Ульяненко Л.Н.¹, Лычагин А.А.¹, Ульяненко С.Е.¹

¹ МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск;

² Ветеринарный центр «Велес», Обнинск

Апробация схем гамма- и нейтронного воздействий в опытах *in vivo* основана на полученных нами ранее данных о синергическом взаимодействии двух излучений различного качества. Источником нейтронов служил портативный импульсный генератор ИНГ-031. Номинальная энергия нейтронного излучения – 14,1 МэВ, интенсивность потока нейтронов – до $6 \cdot 10^9$ н/с, длительность импульсов – 1 мкс. Схемы сочетанного нейтронного и гамма-облучений были апробированы (отдельные клинические случаи) на 18 мелких домашних животных (14 собаках и 4 кошках в возрасте от 4 до 18 лет) со злокачественными опухолями. Животных облучали 2 раза в неделю, по 4-6 сеансов за курс. В течение каждого сеанса облучение проводили сначала γ -излучением, затем нейтронами с интервалом между воздействиями 15 мин. Разовая очаговая доза γ -облучения составляла 5-8 Гр, нейтронов – 1,0-1,4 Гр. Вклад нейтронов в суммарную очаговую дозу (СОД) облучения с учётом коэффициента ОБЭ (2,5) составлял от 25 до 40%. Значения СОД варьировали от 10,5 до 48,0 Гр-экв. После курса гамма-нейтронной терапии у 58% животных была достигнута полная и у 16% – частичная регрессия опухоли. Уменьшение размера опухоли в 1,5-3 раза и улучшение общего состояния животных отмечали уже после 3-4 сеансов облучения. Реакции нормальных тканей, попадающих в поле облучения, у животных с полной или частичной регрессией опухоли были незначительными. Результаты предварительных исследований свидетельствуют о возможности разработки медицинской технологии сочетанной гамма-нейтронной терапии с использованием портативных генераторов нейтронов и перспективности её внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: нейтронный генератор, дозиметрия, гамма-нейтронное облучение, поглощённая доза, радиобиологические эффекты, ОБЭ, злокачественные новообразования, кошки, собаки, лучевая терапия, эффективность лечения, сопутствующие реакции.

Введение

Для диагностики и лучевой терапии пациентов со злокачественными новообразованиями могут быть использованы различные виды ионизирующего излучения, однако излучения с высокими значениями ЛПЭ (линейная передача энергии) эффективнее воздействуют на радиорезистентные или интенсивно растущие опухоли [1-3]. Терапевтический эффект от нейтронов может быть достигнут при меньших дозах, чем при других видах излучения [4, 5], поскольку они, во-первых, способны индуцировать множественные летальные для клетки двунитевые разрывы ДНК за счёт образования вторичных частиц – продуктов отдачи (протоны и тяжёлые ионы) с высокой ЛПЭ и, во-вторых, развитие биологического эффекта практически не зависит от фаз клеточного цикла и насыщения клеток кислородом.

Источниками быстрых нейтронов для медицинских целей, как правило, служат ускорители заряженных частиц, нейтронные генераторы, реакторы. В настоящее время в мире проводится лечение в семи центрах нейтронной терапии (из 24 созданных) [6]: 3 центра находятся в США – Батавия (Лаборатория Ферми, линейный ускоритель протонов, 70 МэВ, начало работы 1976 г.),

Корякин С.Н.* – зав. лаб., к.б.н.; Исаева Е.В. – с.н.с., к.вет.н.; Ульяненко Л.Н. – в.н.с., д.б.н., проф.; Лычагин А.А. – зав. лаб., к.ф.-м.н.; Ульяненко С.Е. – зав. отделом, д.б.н. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Кайдан Н.А. – терапевт-онколог. Вет. центр «Велес».

*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4. Тел.: (484) 399-72-76; e-mail: korsermic@mail.ru.

Детройт (циклотрон, $d(48,5)+\text{Be}$, 1990 г.), Сиэтл (циклотрон, 50 МэВ, 1984 г.); 2 центра в России – Снежинск (нейтронный генератор НГ-12И, D-T реакция, энергия нейтронов 12-14 МэВ, 1999 г.), Томск (циклотрон У-120, энергия нейтронов 6,3 МэВ, 1984 г.); 1 центр в ЮАР, Кейптаун (Лаборатория Итемба, циклострон, $p(66)+\text{Be}$, 1988 г.); 1 центр в Германии, Мюнхен – реактор FRM-II.

В Обнинске на горизонтальном пучке Б-3 реактора БР-10 с 1985 г. применяли нейтронное излучение в целях терапии онкологических больных [7], но после вывода реактора из эксплуатации (2002 г.) клинические исследования прекратились.

Одной из причин ограничения применения нейтронного излучения для лечения онкологических больных является высокий риск развития тяжёлых местных поздних лучевых повреждений [8, 9]. Поэтому нейтроны редко применяют в самостоятельном варианте, чаще в смешанных фотонно-нейтронных курсах облучения, в том числе до или после проведения хирургической операции. Сочетанная фотонно-нейтронная терапия позволяет сохранить преимущества нейтронного облучения и одновременно ослабить его негативное воздействие, предоставляя возможность расширить показания к её применению [9, 10]. В России сочетанная фотонно-нейтронная терапия проводится, в основном, у пациентов с радиорезистентными и местнораспространёнными злокачественными новообразованиями, такими как опухоли околоушной слюнной железы, щитовидной железы, местнораспространённый рак молочной железы и его рецидивы, рак гортани и гортаноглотки [10-12].

Как правило, источники нейтронов – массивные циклостроны, созданные для решения физических задач и лишь приспособленные для медицинских целей [10]. Этим недостатком (громоздкость и удалённость источников излучения от клиник), в первую очередь, объясняется сдержанное использование нейтронного излучения в онкологии. Применение малогабаритных портативных генераторов нейтронов внутриклинического размещения позволит значительно расширить возможность использования нейтронной терапии в различных медицинских учреждениях.

Во ФГУП «ВНИИА им. Н.П. Духова» (Москва) совместно с МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России разработаны и изготовлены портативные нейтронные генераторы (ПНГ) с энергией нейтронов 14,1 МэВ импульсного (ИНГ-031) и непрерывного (НГ-14) действия, ведутся работы по разработке ПНГ типа НГ-24 для внутриклинического размещения. Спроектировано устройство для дистанционной терапии быстрыми нейтронами на базе генератора НГ-24 с использованием ядерной реакции $^3\text{T}(d,n)^4\text{He}$ с потоком нейтронов $\sim 10^{11}$ н/с [13]. На устройство для лучевой терапии быстрыми нейтронами и аппарат для дистанционной нейтронной терапии получены патенты на изобретения [14, 15].

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба разработан оригинальный подход повышения эффективности подавления опухолевых клеток за счёт применения фотонного и нейтронного излучений с определённым вкладом [16]. Результаты экспериментальных исследований с использованием ПНГ дают основание для развития фотонно-нейтронной терапии в России. Установлено, что импульсное и непрерывное нейтронное излучение с энергией 14,1 МэВ не отличаются по своей эффективности при действии на культуру клеток мышинной меланомы В-16 [17, 18]. Результаты одновременного облучения той же культуры гамма- и нейтронным излучениями показали, что при вкладе последнего в суммарную дозу 15-30% наблюдается синергизм [16]. Подтверждение обнаруженного эффекта в опытах *in vivo* позволит откорректировать дозу облучения в схемах лучевой терапии в меньшую сторону и за счёт этого снизить вероятность повреждения здоровых тканей при сохранении того же уровня противоопухолевой эффективности.

Целью настоящих исследований явилось апробирование отечественного портативного нейтронного генератора в схемах гамма-нейтронной терапии домашних животных с различными клиническими случаями злокачественных новообразований разной локализации.

Материал и методы

Источники ионизирующего излучения. В качестве источника нейтронного излучения использовали портативный импульсный генератор ИНГ-031, разработанный во ФГУП «ВНИИА им. Н.Л. Духова», Москва. Генератор позволял получить импульсный поток нейтронов интенсивностью до $6 \cdot 10^9$ н/с с длительностью импульса 1 мкс и частотой повторения 50 Гц. Высокая степень моноэнергетичности нейтронного излучения генератора упрощает дозиметрию и расчёт распределения радиационных полей.

Источником гамма-излучения служила терапевтическая установка «Луч» (^{60}Co , $E_{\text{ср}}=1,25$ МэВ).

Дозиметрия. Дозиметрия нейтронного и гамма-излучения обеспечивалась с помощью приборов «Измеритель нейтронного потока автоматизированный» (ИНПА), разработки ВНИИА, дозиметров ДКС-101 и UNIDOZ с ионизационными камерами. Погрешность определения поглощённой дозы составляла около 15%. При использовании гамма-источника дозу рассчитывали на основе взаимосогласованной совокупности расчётных, паспортных и измеренных дозиметром данных.

Для получения требуемых терапевтических доз центр опухоли размещали по оси генератора на расстоянии 5-6 см от мишени генератора. Поглощённую дозу определяли расчётом, исходя из полного выхода нейтронов из мишени с использованием табличного коэффициента преобразования потока нейтронов в дозу (керма-фактора k_f) [19] и геометрического фактора G [20], учитывающего геометрию эксперимента (расположение объекта облучения относительно мишени генератора).

G определяли по формуле:

$$G = \frac{1}{4\pi r^2} \cdot \frac{\ln \left(h^2 + r^2 - R^2 + \sqrt{r^4 + 2r^2(h^2 - R^2) + (h^2 + R^2)^2} \right)}{2h^2},$$

где r – радиус мишени генератора, см, R – расстояние от оси пучка до центра объекта облучения, см, h – расстояние от центра мишени до объекта по оси пучка, см.

Продолжительность облучения фиксировали по показаниям мониторингового детектора ИНПА, который заранее, до опыта калибровали на полный выход нейтронов из мишени генератора. В свою очередь, определение потока нейтронов в процессе калибровки мониторов проводилось с помощью трековых детекторов. В этом случае выход нейтронов из мишени рассчитывали по формуле $N_0 = FG$, где F – поток нейтронов в точке с координатами (h, R) при эффективном радиусе мишени r , определённом по данным, полученным с помощью трековых детекторов и активационного анализа. Оба эти метода позволяют определять нейтронную составляющую поглощённой дозы.

В качестве трековых детекторов использовали детекторы деления из набора ДКН-2 (ВНИИФТРИ, Менделеево) на основе слюды с делящимися изотопами-мишенями ^{238}U , ^{237}Np . Выбор этих изотопов обусловлен тем, что реакции деления на них являются пороговыми (0,4 и 0,6 МэВ соответственно), что в значительной мере режет регистрацию неупругорассеянных и замедленных в результате многократных упругих соударений нейтронов с материалами

конструкции генератора, окружающего оборудования, а также полностью тепловые и эпитепловые нейтроны из защиты, стен, пола, оборудования.

При облучении нейтронами генератора ИНГ-031 биологический объект подвергается также воздействию сопутствующего гамма-излучения, которое включает в себя тормозное излучение дейтронов в ускоряющей трубке генератора, мгновенное и активационное излучение в результате взаимодействия нейтронов с материалами мишени и окружающего оборудования. Сопутствующее гамма-излучение даёт вклад в поглощённую дозу по экспериментальным данным до 20%.

Режим облучения определяли, исходя из разовой очаговой дозы (РОД), эквивалентной дозе гамма-облучения (Д, Гр-экв.):

$$D = (MD_n \cdot ОБЭ_n + MD_{\gamma 1}) \cdot t_n + MD_{\gamma 2} \cdot t_{\gamma} + MD_{\gamma 3} \cdot t,$$

где MD_n – мощность поглощённой дозы нейтронного облучения, Гр/мин; $MD_{\gamma 1}$ – мощность поглощённой дозы сопутствующего гамма-облучения от элементов конструкции генератора, Гр/мин; $MD_{\gamma 2}$ – мощность поглощённой дозы основного гамма-облучения, Гр/мин; t_n – время облучения на нейтронном генераторе, мин; t_{γ} – время облучения на гамма-установке, мин; t – время нахождения животного в зале облучения, мин; $MD_{\gamma 3}$ – усреднённая за время t поглощённая доза от активационных гамма-квантов.

Долей вклада в суммарную дозу упругорассеянных на стенах и окружающем оборудовании нейтронов (и альбедных гамма-квантов) вследствие его незначительности пренебрегали.

Группы животных и режимы гамма-нейтронного облучения. Апробирование схем локального гамма-нейтронного облучения для терапии мелких домашних животных с различными клиническими случаями злокачественных новообразований разной локализации выполнено на 18 собаках и кошках, которым ранее было проведено хирургическое удаление опухолей в сочетании с химиотерапией и у которых впоследствии (через 1-3 мес. после курса лечения) выявлены агрессивные постоперационные рецидивы. Повторно животные поступили на лечение в ветеринарные клиники Москвы, Московской области и Обнинска: 14 собак разных пород в возрасте от 4 до 17 лет (средний возраст 10 лет) и 4 беспородные кошки в возрасте 11-18 лет (средний возраст 13 лет). У каждого животного отбирали образцы крови на общий клинический и биохимический анализы. Для выявления метастазов проводили рентгенологическое исследование лёгких в двух проекциях (прямая и боковая) и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Кроме того, выполняли цитологическую и гистологическую верификации злокачественности новообразований.

По результатам клинического обследования животных на момент начала проведения лучевой терапии прямых противопоказаний к лечению не было.

Распределение животных по группам в зависимости от типа и локализации опухоли, стадии заболевания, а также обобщённые данные по дозам облучения приведены в табл. 1.

Курс и режим облучения определяли для каждого животного индивидуально в зависимости от типа опухоли и общего состояния. Животных облучали под общей внутривенной анестезией 2 раза в неделю, по 4-6 сеансов за курс. В течение каждого сеанса облучение проводили с одного или двух полей последовательно сначала γ -излучением, затем нейтронным с интервалом между воздействиями 15 мин. Разовая очаговая доза γ -облучения составляла 5-8 Гр, нейтронов – 1,0-1,4 Гр (без учёта коэффициента относительной биологической эффективности – ОБЭ). На основании наших исследований коэффициент ОБЭ нейтронного излучения принимали равным 2,5 [18]. Вклад нейтронов в суммарную очаговую дозу (СОД) облучения составлял с учётом коэффициента ОБЭ от 25 до 40%.

Таблица 1

Группы животных и режимы гамма-нейтронного ($\gamma + n$) облучения

Группа	Тип опухоли, локализация	Количество животных в группе/стадия заболевания	СОД, Гр-экв.	РОД, Гр
1	Аденокарцинома (носовых ходов; рецидив послеоперационный носовых ходов, параанальной железы)	5 (собаки) / III	30-48	5-7 Гр (γ) + 1,0-1,2 Гр (n)
2	Меланома (кожи нижней челюсти; слизистой оболочки носового зеркала)	2 (собаки) / II-III	26-45	5 Гр (γ) + 1,0-1,4 Гр (n)
3	Плоскоклеточный умеренно и низкодифференцированный рак слизистой оболочки ротовой полости (язык)	3 (кошки) / II-III-IV	36-45	5 Гр (γ) + 1,0-1,3 Гр (n)
4	Плоскоклеточный умеренно и низкодифференцированный рак кожи	4 (3 собаки, 1 кошка) / II-III-IV	22-48	5-7 Гр (γ) + 1 Гр (n)
5	Саркома (фибросаркома носовых ходов, венерическая саркома, саркома мягких тканей)	4 (собаки) / III-IV	10,5-45	5-8 Гр (γ) + 1 Гр (n)

В процессе реализации и после курса лучевой терапии животные находились под контролем ветеринарных врачей-онкологов: два раза в неделю им проводили общий клинический анализ крови, один раз в неделю – биохимический анализ крови; рентгенологическое исследование лёгких в двух проекциях (прямая и боковая) и ультразвуковое исследование органов брюшной полости – один раз в месяц.

Результаты и обсуждение

Параметры дозиметрических измерений. Вследствие того, что пучок нейтронов не коллимировали, поглощённая доза была неравномерно распределена по объёму опухоли, а именно: по краям была меньше, чем в центре из-за изменения фактора G. Фактор G меняется в зависимости от расположения опухоли по отношению к центру мишени генератора, при этом геометрические размеры опухоли влияют на величину поглощённой дозы.

На рис. 1 представлено относительное изменение величины средней по опухоли поглощённой дозы в зависимости от её размера в виде поправочного коэффициента на величину дозы в центре мишени (расчётные данные). Изменение дозы в связи с зависимостью керма-фактора от энергии нейтронов, меняющейся вследствие угловой зависимости последней, составляло менее 1% и не учитывалось.

Рис. 1. Изменение величины средней поглощённой дозы в зависимости от радиального размера опухоли без учёта коэффициента поглощения (за 1 принято значение дозы по центру опухоли).

Необходимо оценивать также и уменьшение дозы (уменьшение G-фактора) по мере удаления среза опухоли от мишени генератора. Влияние толщины объекта на величину средней по оси дозы для модели опухоли (цилиндр) с радиусом 3 см представлено на рис. 2. Оба рисунка показывают, что для повышения достоверности оценки поглощённой дозы и результатов эксперимента необходимо производить расчёт для каждого объекта и геометрии его расположения. Поэтому целесообразно для сокращения времени подготовки к планируемому эксперименту использовать расчёт на основании метода Монте-Карло.

Рис. 2. Отношение усреднённой величины поглощённой дозы по высоте опухоли (модель цилиндра радиусом 3 см) к расчётной дозе в центре опухоли в зависимости от толщины объекта.

Верификация измерения поглощённых доз показала их полное соответствие плану облучения в пределах существующих погрешностей и допущений.

Противоопухолевая эффективность гамма-нейтронной терапии. Результаты наших исследований с использованием малогабаритного нейтронного генератора для внутриклинического размещения показали, что после курса гамма-нейтронной терапии у 14 животных (73,7%) из всех групп была достигнута полная (11/57,9%) или частичная (3/15,8%) регрессия опухоли. Уменьшение болезненности, снижение экссудации, отёчности, а также размера новообразований в 1,5-3 раза, улучшение в общем состоянии животных наблюдали уже после 3-4 сеансов облучения. Полную регрессию опухоли после однократного облучения в дозе 10,5 Гр-экв. [8 Гр (γ) + 1 Гр (n)] наблюдали у собаки с диагнозом венерическая саркома (5 группа). Трём животным с частичной регрессией (двум с саркомой мягких тканей, одному с меланомой слизистой оболочки носового зеркала, из 5 и 2 групп соответственно) были выполнены хирургические операции по удалению остатков опухолей. У оперированных животных безрецидивный период составил более одного года (срок наблюдения 14 мес.). Метастазирования во внутренние органы у этих животных не отмечено. Среди животных с полной регрессией опухоли отдалённые метастазы во внутренние органы возникли у трёх кошек (27,3%) с плоскоклеточным раком кожи (4 группа) и новообразованиями (3 группа) в ротовой полости (III-IV стадии). У остальных животных период без признаков заболевания варьировал от 3 до 14 мес. (сроки наблюдения).

Реакции нормальных, прилегающих к опухоли тканей, попадающих в поле облучения, у животных с полной или частичной регрессией опухоли были незначительными: выявлены ало-

пекция у двух собак и кратковременная эритема и алопеция у одной кошки. На рис. 3 показана зона с плоскоклеточным раком кожи пальца задней левой конечности собаки (ризеншнауцер) до и после шести сеансов облучения.

Рис. 3. Собака породы ризеншнауцер (7 лет), плоскоклеточный умеренно-дифференцированный рак кожи пальца задней левой конечности, СОД 45 Гр-экв.; до облучения (слева) и после 6 сеансов терапии (справа).

В 5 случаях из 18 (27,8%) положительных изменений в процессе лечения не отмечено. У двух животных наступила смерть от сердечной недостаточности до окончания курса лучевой терапии (собаки с меланомой кожи – III стадия, 2 группа) и рецидивом плоскоклеточного низко-дифференцированного рака кожи – III-IV стадия, 4 группа). Ещё у трёх животных произошло ухудшение общего состояния и лечение было прекращено: собака с фибросаркомой носовых ходов (III-IV стадия, 5 группа), аденокарциномой параанальной железы (III стадия, 1 группа) и аденокарциномой носовых ходов (III стадия, 1 группа).

Обращает на себя внимание случай полного излечения собаки с венерической саркомой после одного сеанса гамма-нейтронной терапии в дозе 10,5 Гр без каких-либо отдалённых последствий. Лучевая терапия животному была назначена по причине невозможности проведения стандартного для этой болезни химиотерапевтического лечения (наличие сопутствующего заболевания).

Следует отметить, что применение лучевой терапии в отечественной ветеринарии ограничено, что обусловлено, прежде всего, отсутствием собственных источников облучения. Описано лечение животных с новообразованиями с использованием редкоионизирующих излучений (проводят в ветеринарной клинике «Биоконтроль», Москва, при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и в городском ветеринарном онкологическом центре «Прайд», Санкт-Петербург, на базе ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. А.М. Гранова» Минздрава России) [21-23]. В ветеринарной клинике «Биоконтроль» применяли гамма-излучение в качестве основного метода при мастоцитомах низкой степени дифференцировки клеток, а также нерезектабельных опухолях (СОД 40-55 Гр), меланом (СОД 40-50 Гр) [21]. Отмечена стабилизация роста и частичная регрессия опухоли в 55-65% случаев. В РНЦРХТ источником ионизирующего излучения служили рентгенотерапевтические аппараты РУМ-17 и РУМ-7 для близко-

фокусной терапии опухолей, расположенных на поверхности тела и слизистых оболочках, и гамма-аппарат серии «Рокус» (^{60}Co) для терапии опухолей костей, носовой полости и внутренних органов [24]. СОД составляла 40-60 Гр, РОД – 2-5 Гр 2-5 раз в неделю. При хороших результатах лечения некоторых видов опухолей самостоятельно (плоскоклеточная и базально-клеточная карцинома, мастоцитомы, лимфома, трансмиссивная венерическая саркома) и в сочетании с хирургической операцией и химиотерапией (саркома мягких тканей, аденокарцинома, опухоли костей некоторых локализаций) отмечены выраженные лучевые реакции со стороны кожи (эритемы, алопеции, сухой и влажный дерматиты) [23].

Опыт применения нейтрон-захватной терапии (НЗТ) на реакторе ИРТ МИФИ [25] описан при лечении собак с меланомой слизистой оболочки ротовой полости и остеосаркомой в ветеринарной клинике «Биоконтроль». Однако реализация этого метода для лечения мелких домашних животных является дорогостоящей и трудно тиражируемой технологией.

Анализ результатов показывает, что проведение гамма-нейтронной терапии на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба обеспечивает сопоставимый эффект по сравнению с конвенциональными методами лучевой терапии, используемыми в некоторых ветеринарных клиниках, и не приводит к выраженным лучевым реакциям, характерным для гамма-облучения. Кроме того, гамма-нейтронная терапия позволяет снизить СОД, что может положительно сказаться на общем состоянии животных и сократить реабилитационный период.

Заключение

Лечение домашних животных со злокачественными новообразованиями методами нейтронной и гамма-нейтронной терапии в России не осуществляется. В целом, состояние нейтронной терапии и перспективы развития медицинской технологии в России напрямую зависят от существующих источников нейтронного излучения. Портативные источники для нейтронной терапии предоставляют абсолютно новые возможности для проведения лучевой терапии, особенно в сочетании с другими видами излучения. Реализация этих технологий в клинической практике с вкладом нейтронов в суммарную очаговую дозу облучения 20-40% позволяет существенно повысить эффективность лучевой терапии, не увеличивая риск повреждения окружающих опухоль здоровых тканей.

Портативный импульсный генератор нейтронного излучения ИНГ-031, а также генераторы НГ-14 и НГ-24 предполагают внутриклиническое размещение [15]. Достоинствами этих генераторов являются компактность, простота в эксплуатации и низкая стоимость, что делает их доступными источниками излучения для многих медицинских учреждений. Апробированный в опытах на домашних животных ПНГ удовлетворяет потребностям гамма-нейтронной терапии: моноэнергетичность потока нейтронов, достаточная равномерность дозового поля, возможность регулирования вклада нейтронов в суммарную дозу облучения и оптимальный временной интервал между фракциями фотонов и нейтронов. Предложенная схема гамма-нейтронного облучения домашних животных (кошки, собаки) с опухолями с использованием портативного источника нейтронов отечественной разработки с вкладом в СОД нейтронного излучения 25-40%, как

показали наши предварительные исследования, позволяет достичь высокой эффективности при незначительных повреждениях окружающих здоровых тканей.

В настоящее время совместными усилиями МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск) и ФГУП «ВНИИА им. Н.Л. Духова» (Москва) разрабатывается нейтронный терапевтический комплекс на базе портативного генератора НГ-24 (энергия нейтронов 14,1 МэВ). Апробирование данной установки на большем количестве мелких домашних животных с опухолями различной локализации позволит предложить в медицинскую практику схемы сочетанной гамма-нейтронной терапии с минимально возможным интервалом в последовательности облучения (до 15 мин), эффективность которых подтверждена при радиобиологическом тестировании с относительно небольшим вкладом нейтронов в суммарную дозу (10-30%) [1, 14, 16, 26, 27] и в экспериментальных исследованиях.

Литература

1. Каприн А.Д., Ульяненко С.Е. Адронная терапия – точки развития // Медицина: целевые проекты. 2016. № 23. С. 56-59.
2. Laramore G.E. The use of neutrons in cancer therapy: a historical perspective through the modern era // Semin. Oncol. 1997. V. 24, N 6. P. 672-685.
3. Laramore G.E., Wootton P., Livesey J.C., Wilbur D.S., Risler R., Phillips M., Jacky J., Buchholz T.A., Griffin T.W., Brossard S. Boron neutron capture therapy: a mechanism for achieving a concomitant tumor boost in fast neutron radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1994. V. 28, N 5. P. 1135-1142.
4. Britten R.A., Peters L.J., Murray D. Biological factors influencing the RBE of neutrons: implications for their past, present and future use in radiotherapy // Radiat. Res. 2001. V. 156. P. 125-135.
5. Мусабаева Л.И. Применение нейтронов в онкологии // Мед. радиол. 1985. Вып. 30, № 9. С. 57-63.
6. Particle Therapy Co-Operation Group (PTCOG). [Электронный ресурс]. URL: <http://ptcog.ch>.
7. Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Цыб А.Ф., Сысоев А.С. Нейтроны ядерных реакторов в лечении злокачественных новообразований. Обнинск, 2001. 131 с.
8. Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Сысоев А.С., Аминов Г.Г. Нейтроны в комплексном лечении рака молочной железы // XI Российский Онкологический конгресс, 20-22 ноября 2007 г. М., 2007. С. 106-108.
9. Гулидов И.А., Асланиди И.П. О состоянии и перспективах развития дистанционной нейтронной терапии // Вопросы онкологии. 2014. Т. 60, № 4. С. 408-412.
10. Важенин А.В., Рыкованов Г.Н. Уральский центр нейтронной терапии: история создания, методология, результаты работы. М: Издательство РАМН, 2008. 144 с.
11. Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Старцева Ж.А., Грибова О.В., Великая В.В., Мельников А.А. Нейтронная терапия на циклотроне U-120. К 30-летию применения нейтронной терапии – обзор результатов научных исследований // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2013. Т. 58, № 2. С. 53-61.
12. Мусабаева Л.И. Научно-практическая конференция с международным участием «Нейтронная терапия в онкологии: проблемы, успехи, перспективы». Томск, 3-4 октября 2013 г. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2013. Т. 58, № 6. С. 77-78.
13. Литяев В.М., Федоров В.В., Соловьев А.Н., Ульяненко С.Е. Устройство для терапии быстрыми нейтронами на НГ-24 // Медицинская физика. 2016. Т. 70, № 2. С. 94-100.
14. Устройство для лучевой терапии быстрыми нейтронами. Патент на изобретение № 2442620, 20.02.2012 г. Авторы: Литяев В.М., Ульяненко С.Е., Горбушин Н.Г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.allpatents.ru>.
15. Аппарат для дистанционной нейтронной терапии. Патент на изобретение № 2526244, 20.08.2014 г. Авторы: Литяев В.М., Ульяненко С.Е., Корякин С.Н., Бровин А.И., Сыромуков С.В., Боголюбов Е.П., Рыжков В.И., Горбушин Н.Г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.freepatent.ru>.
16. Бекетов Е.Е., Исаева Е.В., Корякин С.Н., Лычагин А.А., Ульяненко С.Е. Зависимость эффективности одновременного воздействия гамма-квантов и нейтронов с энергией 14 МэВ от вклада плотноионизирующего компонента // Радиация и риск. 2012. Т. 21, № 3. С. 81-90.
17. Исаева Е.В., Бекетов Е.Е., Корякин С.Н., Лычагин А.А., Ульяненко С.Е. Сравнение биологической эффективности импульсного и непрерывного нейтронного излучения с энергией 14 МэВ на культуре клеток мышинной меланомы B-16 // Радиация и риск. 2012. Т. 21, № 2. С. 83-90.
18. Isaeva E.V., Beketov E.E., Koryakin S.N., Ulyanenko S.E., Lychagin A.A. A comparative study of the biological effectiveness of 14-MEV neutron pulse and continuous radiation using mouse B-16 cells // Radiat. Prot. Dosim. 2014. V. 161, N 1-4. P. 478-482.
19. ICRU Report 26. Neutron Dosimetry for Biology and Medicine. Washington, D.C.: ICRU, 1977. P. 78-89.
20. Руководство по радиационной защите для инженеров: пер. с англ. / под ред. Д.Л. Бродера. М: Атомиздат, 1973. Т. 2. 288 с.

21. Лисицкая К.В., Седов С.В., Якунина М.Н. Мастоцитомы собак: этиология, клиника, диагностика и лечение. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.biocontrol.ru>.
22. Кузнецова А.Л., Шимширт А.А., Ягников С.А., Козловская Н.Г., Лисицкая К.В., Соловьева О.В., Арнопольская А.М., Телицын В.В. Сравнительная характеристика методов лечения меланомы у собак //Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. 2009. № 4. С. 28-33.
23. Брюшковский К.Ю. Возможности лучевой терапии в лечении новообразований у животных. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.veterinar.ru>.
24. Лычагин А.А. Портативные нейтронные генераторы в медицине //Медицинская техника. 2014. Т. 48, № 1. С. 9-12.
25. Арнопольская А.М., Митин В.Н., Кулаков В.Н., Хохлов В.Ф., Шейно И.Н., Козловская Н.Г., Портнов А.А. Результаты лечения опухолевых поражений у собак посредством нейтрон-захватной терапии //Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. 2007. № 3. С. 20-22.
26. Лычагин А.А., Бекетов Е.Е., Корякин С.Н., Исаева Е.В., Ульяненко С.Е. Экспериментальная установка для облучения биологических объектов смешанными полями ионизирующих излучений разного качества //Медицинская физика. 2013. Т. 59, № 3. С. 56-60.
27. Южаков В.В., Севаньяев А.В., Ульяненко С.Е., Яковлева Н.Д., Кузнецова М.Н., Цыганова М.Г., Фомина Н.К., Ингель И.Э., Лычагин А.А. Эффективность фракционированного воздействия гамма-излучения и быстрых нейтронов на саркому М-1 //Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т. 53, № 3. С. 267-279.

The experience of using portable Russian neutron generator for gamma-neutron therapy of domestic animals with malignant tumors

Koryakin S.N.¹, Kaidan N.A.², Isaeva E.V.¹, Ulyanenko L.N.¹, Lychagin A.A.¹, Ulyanenko S.E.¹

¹ A. Tsyb MRRC, Obninsk;

² Veterinary center "Veles", Obninsk

The previously obtained data on the synergetic effects of two beams of different quality allowed us to appraise the complex gamma and neutron irradiation scheme *in vivo* trials. The portable pulse neutron generator (PNG-031) used as the neutron source. The energy of neutron is 14.1 MeV, neutron flux up to $6 \cdot 10^9$ n/s and neutron pulse duration is 1 μ s. The combined schemes using neutron and gamma beams were tested (individual clinical cases) on the 18 small pets (14 dogs and 4 cats in the age from 4 to 18 years) with spontaneous malignant tumors. Pets were irradiated twice per week with 4-6 sessions in course. Each irradiation sessions consist of gamma-irradiation followed by neutrons within 15 min. Single focal dose was 5-8 Gy for gamma and 1.0-1.4 Gy for neutron. The contribution of neutron dose to the total focal dose using 2.5 RBE value was 25-40%. The total dose varied within range from 10.5 to 48 Gy-Eq. The results obtained after full course show that 58% of pets had complete tumor regression and 16% partial tumor regression. We observe the tumor size suppression in 1.5-3 times already after 3-4 irradiation sessions which was coupled with the increasing of general health status of the pets. The normal adjacent tissues reaction for animals with complete and partial tumor regression was minor. The obtained primary results shown a promising possibility to develop the clinically significant technology for combined gamma-neutron therapy using portable neutron generators and prospects of its implementation in clinical practice.

Key words: *neutron generator, dosimetry, gamma-neutron irradiation, absorbed dose, radiobiological effects, RBE, malignant tumors, cats, dogs, radiation therapy, efficacy, related reaction.*

Koryakin S.N.* – Head of Lab., C. Sc., Biol.; Isaeva E.V. – Sen. Res., C. Sc., Vet.; Ulyanenko L.N. – Lead. Res., D. Sc., Biol., Prof.; Lychagin A.A. – Head of Lab., C. Sc., Phys.-Math.; Ulyanenko S.E. – Head of Dep., D. Sc., Biol. A. Tsyb MRRC. Kaidan N.A. – Therapist-oncol. Veterinary center "Veles".

*Contacts: 4 Korolev str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel.: (484) 399-72-76; e-mail: korsernic@mail.ru.

References

1. **Kaprin A.D., Ulyanenko S.E.** Adronnaya terapiya – tochki razvitiya [Hadron therapy – development point]. *Meditsina: tselevye proekty – Medicine: Targeted Projects*, 2016, no. 23, pp. 56-59.
2. **Laramore G.E.** The use of neutrons in cancer therapy: a historical perspective through the modern era. *Semin. Oncol.*, 1997, vol. 24, no. 6, pp. 672-685.
3. **Laramore G.E., Wootton P., Livesey J.C., Wilbur D.S., Risler R., Phillips M., Jacky J., Buchholz T.A., Griffin T.W., Brossard S.** Boron neutron capture therapy: a mechanism for achieving a concomitant tumor boost in fast neutron radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1994, vol. 28, no. 5, pp. 1135-1142.
4. **Britten R.A., Peters L.J., Murray D.** Biological factors influencing the RBE of neutrons: implications for their past, present and future use in radiotherapy. *Radiat. Res.*, 2001, vol. 156, pp. 125-135.
5. **Musabaeva L.I.** Primenenie neytronov v onkologii [The use of neutrons in oncology]. *Meditsinskaya radiologiya – Medical Radiology*, 1985, vol. 30, no. 9, pp. 57-63.
6. Particle Therapy Co-Operation Group (PTCOG). Available at: <http://ptcog.ch>.
7. **Gulidov I.A., Mardynskiy Yu.S., Tsyb A.F., Sysoev A.S.** Neytrony yadernykh reaktorov v lechenii zlo-kachestvennykh novoobrazovaniy [The neutrons in nuclear reactors treating malignant tumors]. Obninsk, 2001. 131 p.
8. **Gulidov I.A., Mardynskiy Yu.S., Sysoev A.S., Aminov G.G.** Neytrony v kompleksnom lechenii raka mo-lochnoy zhelezy [Neutrons in the complex treatment of breast cancer]. XI Rossiyskiy Onkologicheskiy kongress [XI Russian Cancer Congress] 20-22 November 2007. Moscow, 2007. pp. 106-108.
9. **Gulidov I.A., Aslanidi I.P.** O sostoyanii i perspektivakh razvitiya distantsionnoy neytronnoy terapii [On the state and prospects of development of remote neutron therapy]. *Voprosy onkologii – The Questions of Oncology*, 2014, vol. 60, no. 4, pp. 408-412.
10. **Vazhenin A.V., Rykovanov G.N.** Ural'skiy tsentr neytronnoy terapii: istoriya sozdaniya, metodologiya, rezul'taty raboty [Ural Center for Neutron Therapy: history, methodology, results]. Moscow, Publishing of Medical Sciences, 2008. 144 p.
11. **Musabaeva L.I., Lisin V.A., Startseva Zh.A., Gribova O.V., Velikaya V.V., Mel'nikov A.A.** Neytronnaya terapiya na tsiklotrone U-120. K 30-letiyu primeneniya neytronnoy terapii – obzor rezul'tatov nauchnykh issledovaniy [Neutron therapy on the U-120 cyclotron. On the 30th anniversary of the use of neutron therapy – an overview of research results]. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' – Medical Radiology and Radiation Safety*, 2013, vol. 58, no. 2, pp. 53-61.
12. **Musabaeva L.I.** Nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem «Neytronnaya terapiya v onkologii: problemy, uspekhi, perspektivy» [Scientific-practical conference with international participation "Neutron therapy in oncology: challenges, achievements and prospects"]. Tomsk, 3-4 October, 2013. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' – Medical Radiology and Radiation Safety*, 2013, vol. 58, no. 6, pp. 77-78.
13. **Lityaev V.M., Fedorov V.V., Solov'ev A.N., Ulyanenko S.E.** Ustroystvo dlya terapii bystryimi neytronami na NG-24 [Device for fast neutron therapy on NG 24]. *Meditsinskaya fizika – Medical Physics*, 2016, vol. 70, no. 2, pp. 94-100.
14. Ustroystvo dlya luchevoy terapii bystryimi neytronami nejtronami [Device for radiation therapy with fast neutrons]. Patent na izobretenie [Patent for invention], N 2442620, 20.02.2012. Avtory [Authors]: Lityaev V.M., Ulyanenko S.E., Gorbushin N.G. Available at: <http://www.allpatents.ru>.
15. Apparat dlya distantsionnoy neytronnoy terapii [Apparatus for remote neutron therapy]. Patent na izobretenie [Patent for invention], N 2526244, 20.08.2014. Avtory [Authors]: Lityaev V.M., Ulyanenko S.E., Koryakin S.N., Brovin A.I., Syromukov S.V., Bogolyubov E.P., Ryzhkov V.I., Gorbushin N.G. Available at: <http://www.freepatent.ru>.
16. **Beketov E.E., Isaeva E.V., Koryakin S.N., Lychagin A.A., Ulyanenko S.E.** Zavisimost' effektivnosti od-novremennogo vozdeystviya gamma-kvantov i neytronov s energiyey 14 MeV ot vklada plotnoioniziruyu-

- shchego komponenta [The dependence of the efficiency of the simultaneous action of gamma rays and neutrons with 14 MeV the contribution plotnoioniziruyushchego component]. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2012, vol. 21, no. 3, pp. 81-90.
17. **Isaeva E.V., Beketov E.E., Koryakin S.N., Lychagin A.A., Ulyanenko S.E.** Sravnenie biologicheskoy effektivnosti impul'snogo i nepreryvnogo neytronnogo izlucheniya s energiyey 14 MeV na kul'ture kletok myshiny melanomy V-16 [Comparison of the biological effectiveness of pulsed and continuous neutron radiation with an energy of 14 MeV in the culture of murine melanoma B-16 cells]. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2012, vol. 21, no. 2, pp. 83-90.
 18. **Isaeva E.V., Beketov E.E., Koryakin S.N., Ulyanenko S.E., Lychagin A.A.** A comparative study of the biological effectiveness of 14-MEV neutron pulse and continuous radiation using mouse B-16 cells. *Radiat. Prot. Dosim.*, 2014, vol. 161, no. 1-4, pp. 478-482.
 19. ICRU Report 26. Neutron Dosimetry for Biology and Medicine. Washington, D.C., ICRU, 1977. pp. 78-89.
 20. Rukovodstvo po radiatsionnoy zashchite dlya inzhenerov [Manual on Radiation Protection for Engineers]. Russ. ed.: D.L. Brodera. Moscow, Atomiizdat, 1973, vol. 2. 288 p.
 21. **Lisitskaya K.V., Sedov S.V., Yakunina M.N.** Mastotsitoma sobak: etiologiya, klinika, diagnostika i lechenie [Mastocytoma dogs: etiology, clinical features, diagnosis and treatment]. Available at: <http://www.biocontrol.ru>.
 22. **Kuznetsova A.L., Shimshirt A.A., Yagnikov S.A., Kozlovskaya N.G., Lisitskaya K.V., Solov'eva O.V., Arnopol'skaya A.M., Telitsyn V.V.** Sravnitel'naya kharakteristika metodov lecheniya melanomy u sobak [Comparative characteristics of methods of treatment of melanoma in dogs]. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal. Melkie domashnie i dikiye zhivotnye – Russian Veterinary Journal. Small Domestic and Wild Animals*, 2009, no. 4, pp. 28-33.
 23. **Bryushkovskiy K.Yu.** Vozmozhnosti luchevoy terapii v lechenii novoobrazovaniy u zhivotnykh [Possibilities of radiotherapy in the treatment of tumors in animals]. Available at: <http://www.veterinar.ru>.
 24. **Lychagin A.A.** Portativnye neytronnye generatory v meditsine [Portable neutron generators in medicine]. *Meditsinskaya tekhnika – Medical Facilities*, 2014, vol. 48, no. 1, pp. 9-12.
 25. **Arnopol'skaya A.M., Mitin V.N., Kulakov V.N., Khokhlov V.F., Sheyno I.N., Kozlovskaya N.G., Portnov A.A.** Rezul'taty lecheniya opukholevykh porazheniy u sobak posredstvom neytron-zakhvatnoy terapii [Results of treatment of neoplastic lesions in dogs by means of neutron capture therapy]. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal. Melkie domashnie i dikiye zhivotnye – Russian Veterinary Journal. Small Domestic and Wild Animals*, 2007, no. 3, pp. 20-22.
 26. **Lychagin A.A., Beketov E.E., Koryakin C.N., Isaeva E.V., Ulyanenko S.E.** Eksperimental'naya ustanovka dlya oblucheniya biologicheskikh ob"ektov smeshannymi polyami ioniziruyushchikh izlucheniye raznogo kachestva [The experimental setup for the irradiation of biological objects mixed fields of ionizing radiation of different quality]. *Meditsinskaya fizika – Medical Physics*, 2013, vol. 59, no. 3, pp. 56-60.
 27. **Yuzhakov V.V., Sevan'kaev A.V., Ulyanenko S.E., Yakovleva N.D., Kuznetsova M.N., Tsyganova M.G., Fomina N.K., Ingel' I.E., Lychagin A.A.** Effektivnost' fraktsionirovannogo vozdeystviya gamma-izlucheniya i bystrykh neytronov na sarkomu M-1 [The effectiveness of fractionated exposure to gamma radiation and fast neutrons sarcoma M-1]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2013, vol. 53, no. 3, pp. 267-279.